

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

N°

1053

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

K L E I N, Jean - Né le 2 - 9 - 1933 - à PARIS - 14ème Arr. -

Présentée et soutenue publiquement le

1959

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E D U M Y E L O M E M U L T I P L E

- SA FREQUENCE HOSPITALIERE
- VALEUR DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DE LA FORMOL-GEL REACTION
ET SES RAPPORTS AVEC LES ETATS DE DYSPROTEINEMIE.

P R E S I D E N T : MONSIEUR LE PROFESSEUR Léon B I N E T

Doyen de la Faculté de Médecine de PARIS.

ANNEE 1959

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

PAR

K L E I N, Jean - Né le 2 - 9 - 1933 - à P A R I S - 14ème Arr. -

Présentée et soutenue publiquement le

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E D U M Y E L O M E M U L T I P L E

- SA FREQUENCE HOSPITALIERE
- VALEUR DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DE LA FORMOL-GEL REACTION
ET SES RAPPORTS AVEC LES ETATS DE DYSPROTEINEMIE.

P R E S I D E N T : M O N S I E U R L E P R O F E S S E U R L é o n B I N E T
Doyen de la Faculté de Médecine de PARIS.



CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU MYELOME MULTIPLE

- SA FREQUENCE HOSPITALIERE
 - VALEUR DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DE LA FORMOL-GEL REACTION
ET SES RAPPORTS AVEC LES ETATS DE DYSPROTEINEMIE
-

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MON FRERE,

A MA SOEUR,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON B I N E T

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Institut

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN P A U T R A T

Qui m'a inspiré cette thèse et guidé dans
son élaboration.

En le priant de bien vouloir trouver ici
l'expression de ma profonde gratitude
pour son enseignement et les conseils
qu'il m'a prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN P A U T R A T

Qui m'a inspiré cette thèse et guidé dans
son élaboration.

En le priant de bien vouloir trouver ici
l'expression de ma profonde gratitude
pour son enseignement et les conseils
qu'il m'a prodigués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON B I N E T

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Institut

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MON FRERE,

A MA SOEUR,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU MYELOME MULTIPLE

- SA FREQUENCE HOSPITALIERE
 - VALEUR DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DE LA FORMOL-GEL REACTION
ET SES RAPPORTS AVEC LES ETATS DE DYSPROTEINEMIE
-

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BERNARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADINAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (C.),
 STROHL (A.), TANON (L.), VILTER (E.).

DOYENLéon BINET
 Membre de l'Institut

ASSEESSEUR.....Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

MM.
 Anatomie.....CORDIER (G.)
 Anatomie (Chaire à titre personnel).....DELMAS (A.)
 Anatomie pathologique.....DELLARUE (J.)
 Anesthésiologie.....BAUMANN (J.)
 Bactériologie.....FASQUELLE (R.)
 Biochimie médicale.....JAYLZ (M.F.)
 Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....CHAILLEY-BERT (P.)
 Biologie médicale.....FAUVERT (R.)
 Cancérologie médicale et sociale.....BERNARD (J.)
 Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).....REDON (H.)
 Clinique cardiologique (Broussais).....MOUQUIN (M.)
 (Beaujon.....SICARD (A.)
 (Cochin.....QUENU (J.)
 Cliniques chirurgicales.....Hôtel-Dieu.....MENEGAUX (G.)
 (Saint-Antoine.....GOSSET (J.)
 (Salpêtrière.....MOULONGUET (P.)
 Clinique de chirurgie infantile et orthopédique
 (Enfants-Malades).....FEVRE (M.)
 Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....MERLE d'AUBIGNE (R.)
 Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).....MATHEY (J.)
 Clinique endocrinologique (Pitié).....DECOURT (J.)
 Clinique génétique médicale (Enfants-Malades).....LAMY (M.)
 Clinique gynécologique (Broca).....FUNCK-BRENTANO (P.)
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis).....DEGOS (R.)
 Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....CATHALA (J.)
 Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....MOLLARET (P.)
 Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne).....DELAY (J.)
 Clinique des maladies métaboliques (Necker).....HAMBURGER (J.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	ALAJOUANINE (T.)
{ Broussais	GENNES (L.de)
{ Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales.....	Hôtel-Dieu
{ Lariboisière	BARIETY (M.)
{ Pitié	SOULIE (P.)
{ St-Antoine	DREYFUS (G.)
{ St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	PETIT-DUTAILLIS (D.)
{ Baudelocque.....	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales.....	Port-Royal.....
{ Tarnier.....	N.....
{ Tarnier.....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec).....	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul).....	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin).....	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel).....	DJOURNO (A.)
Embryologie.....	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N.....
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel).....	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	N.....
Pathologie et thérapeutique générales).....	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J.)
Thérapeutique.....	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)	Orthopédie.....	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)
	(GAUTHIER- VILLARS (M ^{lle} P.) pr.s.ch.	Oto-rhino-laryngologie...	DEBAIN (J.) (BRUMPT (L.C.), pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.) (VOURC'H (G.) (NEVOT (A.) pr.s.ch.	Parasitologie.....	(CHABAUD (A.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (GAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.)
Anesthésiologie.....	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.) (DESCREZ (P.) pr.s.ch.	Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.) agr.per.
Bactériologie.....	(POLONOSKI (J.) m.conf. (SCHAPIRA (G.) m.conf.		(LORTA-JACOB (J.L.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Biochimie médicale..	(BOURLIERE (F.) m.conf. (DENOIX (P.) (MATHE (G.)	Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPEL (J.) (MAURICE (J.) (PLAS (F.) (RICHEL (G.)
Biologie médicale...		Pathologie expérimentale	
Dermato-Syphiligraphie...	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie..	LEDoux- LEBARD (G.)		
Embryologie.....	TUCHMANN- DUPLISSIS (H.) (BILSKI- (PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (COUJARD (R.) pr.s.ch.		
Hématologie.....	(HAROIS (M.) (RACADOT (J.) (CORNET (A.) (BOYER (J.) pr.s.ch.		
Histologie.....			
Hydrologie.....			
Hygiène.....	(CORRE-HURST (Mme L.)		

MM.		MM.
Maladies infectieuses	(BASTIN(R.) (DUPONT(V.))	(AUSSANNAIRE (M.p (BOUR (H.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CASTAIGNE(P.)m.conf. (CATINAT (J.) (CONTAMIN(F.) (COURY (C.) (FREZAL (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHÉ (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (NICK (J.) (PEQUIGNOT(H.)m.conf. (ROYER (P.) (VOLFROMM (R.)
Médecine légale.....	(DEROBERT(L.) (pr.s.ch. (HADENGUE(A.) (FOURNIER(E.) (GUENIOT(M.))	
Médecine du travail..	ALBAHARY(C.)	Pathologie médi- cale...
Neuro-chirurgie.....	DAVID(M.)	
Neurologie.....	LHERMITTE(F.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER(G.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY(M.) (TROYER-ROZAT(J.))	
Obstétrique.....		
Ophthalmologie.....	(BREGÉAT(P.) (SARAUX (H.) (JOSEPH (R.) (MANDE (R.)	Pneumo-phtisio- logie.... KREIS (B.)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI(P.) (POLONOVSKI(C.) (ROSSIER (A.))	
	(LEVY(Mlle J) (pr.s.ch. (BOISSIER (J.) (LECHAT (P.))	Psychiatrie..... PICHOT (P.) Psychiatrie in- fantile... DUCHE (D.)
Pharmacologie.....		Rhumatologie.... DELBARRE (F.) (CERNEA (P.) (CHAPUT (HmeA.)m.c.agr. (GRELET (M.))
Physiologie.....	(PARROT (J.) (pr.s.ch. (DEJOURS (P.))	
Physique médicale...	(GOUGEROT(L.) (m.conf.	Thérapeutique... (CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.))
		Urologie..... QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.
(ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique	SEIZE (S.de)
(AMELINE (A.)		
(HUGUIER (J.)		(GRASSET (J.)
(LEGER (L.)		(LEPAGE (F.)
Clinique chirurgi- (OLIVIER (C.)	Clinique obstétricale.....	(MAYER (M.)
cale..... (PADOVANI (P.)		(MERGER (R.)
(POILLEUX (F.)		(RAVINA (J.)
(ROUX (M.)		
(VERNE (J.-M.)	Clinique ophtalmologique..	(DESVIGNES (P.)
		(OFFRET (G.)
(HAGUENEAU (J.)		
(pr.s.ch.	Clinique oto-rhino-laryngo-	MADURO (R.)
(BOUDIN (G.)	logique.....	
(CONTE (M.)		
(DOMART (A.)	Clinique pédiatrique et	
Clinique médicale.. (MILLIEZ (P.)	puériculture.....	LAPLANE (R.)
(PERRAULT (M.)		
(RAMBERT (P.)	Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
(THIEFFRU (S.)		
(TURIAF (J.)	Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale.....ETTORI (J.) Pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale.....RUDLER (J.) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté.. M. LENA (J.)
Secrétaires.....Mme BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.)
Mlle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs.....Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A-M)

Bibliothécaires.....(Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.)?
(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Cette thèse n'a pas pour objet l'étude détaillée clinique et paraclinique de la maladie de KAHLER.

Nous nous proposons d'étudier plus spécialement, tout d'abord, la fréquence de la maladie de KAHLER. Les quatre observations que nous présentons à la fin de cet exposé ont été recueillies dans un Service de Médecine générale de 80 lits en une période d'environ 3 ans et demi. Nous avons été surpris de la relative fréquence d'une maladie classiquement considérée comme rare. Par ailleurs la fréquence de la maladie suivant l'âge et le sexe sera envisagée.

Dans la deuxième partie de cette thèse nous examinerons quels sont les signes qui doivent faire suspecter la maladie et qui permettent de porter un diagnostic précoce.

Notre exposé portera dans une troisième partie sur la formol-gel réaction ou réaction de GATE et PAPACOSTAS. Nous décrirons sa technique et essaierons de préciser les limites et la valeur de la réaction en tant que moyen diagnostique clinique, rapide et simple, de la maladie de KAHLER. Pour ce faire, nous serons amenés, en pratiquant la réaction en dehors du myélome, à étudier ses rapports avec les états de dysprotéïnémie et à préciser quel est le trouble protidique à l'origine de la gélification du sérum. Nous nous sommes demandé par ailleurs s'il existait un rapport entre la formol-gel réaction, les tests de floculation et la vitesse de sédimentation.

Nous présentons enfin nos quatre observations et concluons sur la valeur diagnostique clinique de la réaction de GATE et PAPACOSTAS.

RAPPEL HISTORIQUE

En 1848, BENCE-JONES décèle dans les urines d'un malade une albuminurie aux caractères particuliers "l'albumosurie thermo-soluble". Deux ans plus tard en 1850 MAC INTYRE découvre à l'autopsie de ce même malade de multiples lésions osseuses.

En 1873, RUSTITZKY, assistant de VON RECKLINGHAUSEN propose le terme de myélome multiple des os pour désigner certaines tumeurs osseuses multiples développées aux dépens de la moelle osseuse.

KAHLER en 1889(17), à propos d'un malade qui présente pendant 8 ans des douleurs thoraciques intenses avec fractures spontanées des côtes et une protéinurie apparue la seconde année de l'affection, montre que le syndrome fait de douleurs osseuses, de déformations des os, de protéinurie thermo-soluble et de cachexie permet de reconnaître cliniquement le myélome multiple des os.

Les histologistes s'efforcent par la suite de déterminer la nature des cellules pathologiques, qui constituent les modules myélomateux et qui envahissent la moelle osseuse. HISCHELD en 1910 classe les myélomes en myélomes à érythroblastes, à lymphocytes, à myélocytes et à plasmocytes. En fait, actuellement, le terme de plasmocytome tend à remplacer celui de myélome car dans la très grande majorité des cas sinon dans tous, les cellules malignes sont des plasmocytes ou tout au moins des cellules plasmocytoides.

Plus tard, grâce aux progrès de la radiologie, à l'introduction en clinique de la ponction sternale qui permet de pratiquer couramment des myélogrammes, grâce aux progrès des techniques biochimiques, la symptomatologie du myélome multiple s'est considérablement enrichie et nombre de formes atypiques ont pu lui être rattachées.

COSTE et DELBARRE(9) attirent l'attention en 1948 sur la formol-gélification découverte en 1920 par GATE et PAPACOSTAS (15) comme moyen diagnostique simple et rapide du myélome multiple.

Enfin, les récents développements de l'électrophorèse, de l'ultracentrifugation des protéines sériques, des méthodes immunochimiques ont permis d'analyser avec précision l'hyperglobulinémie de la maladie de KAHLER et de la faire entrer à côté de la maladie de WALDENSTROM dans le cadre plus vaste des dysglobulinémies.

FREQUENCE DU MYELOME MULTIPLE DES OS

Classiquement, la maladie de KAHLER est une maladie rare, deux à trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, survenant chez des sujets d'âge mûr ou chez des vieillards.

Nous allons essayer, dans ce chapitre, de déterminer quelle est la fréquence réelle de la maladie de KAHLER et sa distribution suivant le sexe et l'âge.

HISCHFELD, en 1910, se référant aux 93 observations qu'il a pu recueillir dans la littérature propose la première classification : myélomes à lymphocytes -, à myélocytes, à plasmocytes-, à erythroblastes.

En 1928 GESCHICKTER et COPELAND présentent une revue de tous les cas de maladie de KAHLER publiés dans la littérature jusqu'alors et ajoutent 13 cas personnels. Ils arrivent ainsi à totaliser 425 cas de myélome multiple. D'après leurs statistiques le myélome multiple des os représente 0,03% des cancers et d'après celles de CADE et collaborateurs 3% des tumeurs osseuses.

HAYES en 1952 recueille 182 cas de myélome multiple vérifiés à l'autopsie, publiés depuis 1892.

En fait ces chiffres semblent très inférieurs à la réalité et les publications effectuées au cours de ces dernières années et basées sur des séries importantes de malades font état d'une fréquence beaucoup plus grande et croissante du myélome multiple. HEISER et SCHWARTZMANN(16) en 1948 ont observé 66 cas en 10 ans.

BAYRD et HECK (3) rapportent en 1947 une étude de 83 cas de myélome multiple observés à la clinique Mayo et prouvés histologiquement. Ces 83 cas font partie d'une série de 350 cas où le diagnostic de maladie de KAHLER ne fut porté la plupart du temps que sur des bases cliniques. 18 de ces 83 cas furent observés en une période de six mois en 1945. Aux U.S.A. le plasmocytome représenterait 16% des tumeurs du système réticulo-endothélial et du tissu lymphatique. (Statistiques sur les causes de mortalité en 1949).

MARCHAL (24), entre 1940 et 1948, a suivi 10 cas de myélome. DELBARRE dans sa thèse parue en 1951 réunit 35 cas de maladie de KAHLER en 4 ans.

Pour LILVRE(22) qui en 20 ans (entre 1939 et 1959) observe 128 cas de myélome multiple la maladie de KAHLER est une affection d'observation très courante.

Dr GUGLIELMO (12) fonde son étude du plasmocytome sur 55 cas suivis entre 1947 et 1954.

Bientôt, de tous côtés on met en doute la rareté de la maladie de KAHLER. On admet progressivement sa fréquence tout en insistant sur le polymorphisme de cette affection. En 1951, MULLER et BERTHOUE (28) à propos de 7 observations personnelles observées, en deux ans, sont frappés par la fréquence "d'une affection classiquement rare dont chaque cas fait pratiquement l'objet d'une publication".

La même année, VULPIAN (29) rapporte plusieurs cas de myélome, dont un observé chez un nourrisson et attire l'attention sur le fait que de "nombreuses affections à caractères mal définis et à diagnostic hésitant sont en réalité des myélomes".

En 1954, en Angleterre, NAYLOR, CHESTER et WILLIAMS pensent que le myélome est beaucoup plus fréquent qu'il n'est classique de le dire et que de nombreux cas sont diagnostiqués à tort comme des carcinomes secondaires ou ne sont jamais diagnostiqués.

MORIN et collaborateurs (27) en 1954 ont recueilli en trois ans huit observations de maladie de KAHLER sur 4.500 hospitalisés de médecine générale; soit un pourcentage de 1,8 pour mille. Ce pourcentage donne à ces auteurs une fréquence des myélomes intermédiaire entre celle des leucémies lymphoïdes et celle des leucémies myéloïdes.

Nos quatre cas personnels observés entre novembre 1955 et mai 1959, dans un Service de Médecine générale correspondent à environ 5.000 malades soit un pourcentage de 0,8 pour 1.000.

Il est toutefois difficile de se faire une idée même approximative de la fréquence réelle du myélome multiple. Cependant grâce aux travaux de LEBON et collaborateurs (19) publiés en 1955 il est possible de situer la fréquence du myélome multiple par rapport à d'autres affections du tissu hématopoïétique, maladie de HODGKIN et leucémies.

Ces auteurs rapportent 18 cas de myélome multiple dont 17 observés entre juillet 1953 et mai 1955. Durant le même temps, ils recueillent 32 cas de maladie de Hodgkin et 84 cas de leucémies (aigües ou chroniques): soit pour un cas de myélome un peu moins de deux maladies de Hodgkin et un peu moins de 5 leucémies.

Nos quatre observations personnelles correspondent pendant la même période à un seul cas de maladie de HODGKIN et à dix cas de leucémie ce qui nous donne une fréquence de 1 myélome pour 2,5 cas de leucémie.

Par ailleurs l'analyse des statistiques de mortalité de l'Organisation Mondiale de la Santé effectuée par LEBON et collaborateurs à la même époque fait ressortir que le diagnostic de myélome multiple est beaucoup moins souvent porté (10 fois moins) en France qu'en Amérique du Nord

ou que dans certains pays européens, tels la Norvège, la Hollande, la Suisse ou l'Angleterre; au contraire les taux de mortalité par maladie de HODGKIN ou leucémie sont en France tout à fait comparables à ceux de ces mêmes pays. C'est ainsi que d'après ces Statistiques il y aurait environ un cas de myélome multiple des os pour deux cas de maladie de Hodgkin et pour 6 cas de leucémie. Pendant le même temps en France, on ne comptait qu'un cas de myélome pour 20 cas de maladie de Hodgkin.

Pour AINLEY, du Belfast Hospital, la maladie de HODGKIN et les leucémies sont deux fois plus fréquentes que la maladie de KAHLER.

De même qu'il est classique de considérer le myélome multiple comme une maladie rare il est habituel d'avancer que cette affection serait deux à trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Pour Jean BERNARD (4) 70% des cas s'observent dans le sexe masculin. Dans la série de 83 cas de BAYRD et HECK (3) on note un pourcentage de 76% d'hommes. Dans celle de 61 malades de ADAMS et collaborateurs (1), 72% sont des hommes. L'étude de 90 malades effectuée par CARSON et coll. fait ressortir un pourcentage de 66% de sujets masculins. LEBouc (21) a colligé 50 observations dans sa thèse dont 29 concernent des hommes et 21 des femmes. WARTER et collaborateurs (30), rapportent 16 cas de myélome, 8 hommes et 8 femmes. Nos 4 cas se répartissent en 3 cas féminins pour un cas masculin.

Nous devons les premières statistiques importantes à LEBON et collaborateurs qui ont totalisé les chiffres de la mortalité par myélome de différents pays. Ils obtiennent ainsi un chiffre de 9.027 myélomes se répartissant ainsi = 5.001 cas survenant chez des hommes pour 4.026 survenant chez des femmes - soit environ 5 hommes pour 4 femmes.

La fréquence serait donc légèrement plus grande chez l'homme que chez la femme et non pas double ou triple comme il est admis généralement.

Quant à la distribution du myélome multiple suivant l'âge, elle est là aussi assez variable selon les auteurs. La plupart des auteurs considèrent la maladie de KAHLER comme une affection observée chez les adultes d'âge mûr et chez les vieillards.

C'est ainsi que dans la statistique de GESCHITKER et COPELAND le pourcentage des cas observés après 40 ans est de 80% alors que pour WALLGREEN ce même pourcentage atteint 90%. D'après ADAMS et coll. (1) 89% des malades ont plus de 60 ans. Dans la série de 83 cas de BAYRD et HECK (3) l'âge moyen est de 57 ans, l'âge des malades variant entre 37 et 78 ans. Les âges extrêmes des 50 observations de myélome colligées par LEBouc dans sa thèse sont semblables : 36 et 76 ans. Pour CARSON et coll. l'âge des malades se situe le plus souvent entre 50 et 70 ans. D'après une statistique portant sur plusieurs milliers de cas, LEBON et coll. trouvent un pourcentage de 85% de malades âgés de plus de 50 ans.

Il est à noter d'autre part que le myélome respecterait les âges très avancés. Pour DELBARRE (11) on n'observe presque jamais l'affection

après l'âge de 75 ans. Une de nos observations concerne cependant une femme âgée de 82 ans.

Il ressort de tous ces chiffres que le myélome est une maladie de l'âge mûr. L'étude de nos cas a confirmé l'atteinte habituelle des sujets âgés (les âges extrêmes étant de 49 et 82 ans). En fait les formes observées à l'âge moyen et même dans l'adolescence ne seraient pas rares. Pour MARCHAL (24) 60% seulement des cas de myélome s'observeraient après l'âge de 40 ans. Il est probable d'ailleurs que le fait de suspecter le myélome multiple dans toutes les circonstances et à tous les âges fera augmenter le pourcentage des cas observés chez le sujet jeune. Comme dans les autres affections malignes, l'évolution de la maladie de KAHLER est beaucoup plus rapide chez les sujets jeunes = cas d'une jeune fille de 16 ans de MARCHAL et DUHAMEL (25) d'un malade âgé de 12 ans de NOBECOURT, cas observé chez un nourrisson par VULPIAN (29).

Quant à l'étiologie de la maladie de KAHLER elle reste ici comme ailleurs, totalement inconnue. Certains cependant insistent sur le fait qu'un traumatisme important est assez fréquemment relevé dans les antécédents immédiats du malade. C'est ainsi que pour MARCHAL (25) "l'influence du traumatisme ne doit pas être négligée de parti pris" et "en certains cas la filiation est indiscutable".

En conclusion, nous avons vu dans ce chapitre que le myélome multiple est une maladie beaucoup plus fréquente qu'il n'est classique de le dire. Sa fréquence est d'ailleurs appelée à s'accroître encore au fur et à mesure que les limites et que les multiples aspects de la maladie seront mieux connus. D'ores et déjà il semble possible de situer la fréquence de myélome par rapport à d'autres affections malignes du système hématopoiétique. On ne note qu'une légère prédominance de la maladie chez l'homme. La maladie de KAHLER atteint habituellement les sujets âgés (et c'est le cas dans nos quatre observations) mais peut toucher les sujets de tous âges y compris les adolescents et même les nourrissons.

SIGNES INITIAUX

KAHLER montra en 1889 que le syndrome fait de douleurs osseuses, de déformations des os, de cachexie et de protéinurie thermo-soluble permet de poser cliniquement le diagnostic de myélome multiple.

Ce tableau clinique est aujourd'hui bien connu mais il s'en faut de beaucoup que cette symptomatologie soit toujours au complet. Les formes typiques à riche séméiologie sont en effet bien souvent des formes évoluées. Le diagnostic, de ce fait quand il est envisagé, n'est porté qu'à un stade tardif de la maladie dans la majorité des cas.

Aussi ne faut-il pas attendre d'être en présence d'un tableau clinique typique pour évoquer la maladie. Si la maladie de KAHLER semble de plus en plus fréquente, si elle est devenue d'observation courante c'est parce qu'on a appris à s'en méfier et à la soupçonner systématiquement. Il y a cinquante ans la fracture spontanée était bien souvent le premier signe. On sait aujourd'hui que cette maladie, aux limites floues, aux frontières mal précisées offre d'innombrables formes cliniques. Le début en est insidieux, polymorphe, souvent atypique, et il serait vain d'établir le catalogue des formes de début.

Nous essaierons de passer en revue les signes qui doivent attirer l'attention ou qui amènent le malade à consulter. Ces signes sont nombreux et variés mais il semble toutefois possible d'en dégager certains qui par leur fréquence s'imposent au premier plan de la scène clinique.

Les douleurs.

Les douleurs constituent le trait fondamental et généralement la manifestation la plus précoce de la maladie. Fréquemment isolées pendant une longue période, elles peuvent être discontinues au tout début mais ne tardent pas à devenir permanentes. On les rencontre comme signe initial dans environ $\frac{2}{3}$ des cas :

86% des cas de BAYRD et HECK(3), 75% des cas de CARSON, 60% des cas de LEBON et collaborateurs (20) 61% des cas de LEBouc (21).

Il faut cependant distinguer les douleurs osseuses proprement dites attirant d'emblée l'attention vers une ostéopathie et les douleurs d'origine neurologique. Les douleurs osseuses sont liées à la présence des nodules tumoraux ou au processus myélomateux diffus. Les douleurs neurologiques, plus trompeuses, sont généralement d'apparition plus tardive et sont en rapport avec

des complications : compression radiculaire, processus de périnévrite.....

Les douleurs osseuses.

Les douleurs peuvent siéger sur n'importe quel point du squelette et suivant leur localisation, elles peuvent prêter à de nombreuses causes d'erreur.

Elles peuvent être de faible intensité au début, mobiles, diffuses et le diagnostic de rhumatisme est alors fréquemment porté chez ces sujets d'âge mûr. Les antécédents rhumatismaux sont d'ailleurs assez fréquemment notés et ne sont pas pour faciliter un diagnostic précoce. C'est ainsi que chez les huit malades de MORIN et LAFON (27) deux avaient des antécédents de rhumatisme articulaire aigu et deux autres étaient atteints de polyarthrite chronique évolutive.

En fait les douleurs osseuses localisées sont les plus fréquentes et ce sont elles qui amènent plus volontiers à consulter. Il faut se garder là encore d'un diagnostic de facilité, de parler de migraine banale, d'arthrose, voire même d'angine de poitrine. Les douleurs localisées, deviennent de plus en plus pénibles. Elles sont aggravées par les efforts (mouvements, toux) et sont exacerbées par la pression des os. Les traitements antalgiques habituels sont pratiquement inopérants et ces malades sont bientôt en proie à l'insomnie et condamnés à garder une immobilité absolue.

Ces douleurs siègent avec prédominance au niveau de la colonne vertébrale, dorsale mais surtout lombaire. A tel point, que devant toute lombalgie trainante, résistant au traitement il faut suspecter de parti pris l'existence d'un myélome. C'est ainsi que chez 3 de nos malades la maladie a commencé par des douleurs lombaires; apparues plus ou moins brusquement elles confineront bientôt nos malades au lit. Par ailleurs les localisations douloureuses thoraciques sont également fréquentes.

Quant aux douleurs irradiées, symptomatiques d'une complication neurologique, elles se rencontrent habituellement à un stade plus avancé de la maladie. Les plus fréquentes sont les douleurs sciatiques qui assez souvent marquent le début de la maladie. Une de nos malades fut adressée dans le Service avec le diagnostic de sciatique bilatérale. Cette douleur sciatique avait fait suite à une lombalgie intense et s'accompagnait d'un signe de LASEGUE bilatéral et d'une abolition des réflexes achilléens.

Ailleurs on est en présence de douleurs en ceinture, de douleurs intercostales ou cervico brachiales.

A ces douleurs nerveuses s'associent de façon variable des troubles de la sensibilité, des paralysies. C'est ainsi que dans certains cas rares une paraplégie par compression radiculo-médullaire peut constituer les premières manifestations cliniques du myélome. Dans l'étiologie des compressions médullaires d'origine tumorale, les myélomes se placeraient immédiatement après les métastases néoplasiques d'après SHENKIN, HORN et GRANT. Excep-

tionnels sont les myélomes révélés par un syndrome d'hypertension intra-crânienne (cas de MARCHAL et DUHAMEL) ou par une hémiplégie.

-Les tumeurs osseuses, elles, sont très inconstantes et la constatation clinique d'une tuméfaction osseuse lors d'un premier examen est rare. Il est des cas cependant où c'est la découverte d'une tuméfaction qui amène le malade à consulter (12 fois sur les 116 cas de LEBON et col. (20) deux fois dans la série de 50 cas de LEBOUÇ). De taille très variable, on les rencontre avec prédilection au niveau du crâne, des clavicules, du sternum, des côtes et à la palpation des épiphyses des os longs.

-Les fractures spontanées peuvent également révéler la maladie dans des cas rares. Les côtes, les fémurs, et surtout les vertèbres sont leur siège habituel. Les lésions de ces dernières sont à l'origine de déformations: cyphoscoliose, réduction de la taille etc... Il est à noter que dans nos 4 cas de myélomes les premières radiographies du rachis ont décelé dans tous les cas l'existence de vertèbres lombaires ou dorsales aplaties.

Les fractures et les tumeurs appartiennent en fait à des formes très évoluées. Si parfois elles paraissent ouvrir la scène clinique elles n'en constituent pas pour autant, dans la majorité des cas des signes de début proprement dits.

Les manifestations osseuses ont le grand mérite de faire pratiquer des examens radiologiques du squelette. Bi en souvent, dès les stades initiaux de la maladie, des images pathologiques évocatrices seront découvertes: images d'ostéopathie lacunaire : géodes multiples, bien limitées, de taille variable, sans réaction d'ostéosclérose de pourtour ni réaction périostée. L'ostéoporose est extrêmement fréquente; par plages ou diffuse elle est le plus souvent associée aux lacunes et aux lésions osseuses, écrasement vertébral, trait de fracture incomplète... L'ostéoporose peut cependant être isolée comme dans la forme de WEISSENBAACH et LIEVRE (31) décalcification diffuse, homogène, sans lacune.

Les signes rénaux

Il arrive de plus en plus fréquemment qu'un myélome soit découvert à la suite de la constatation de signes rénaux. C'est KAHLER qui en 1889 montra pour la première fois que le myélome multiple des os s'accompagne habituellement de la protéinurie thermo-soluble décrite par BENCE-JONES. L'attention fut désormais attirée sur les signes rénaux de la maladie. L'atteinte rénale est en effet très fréquemment notée au cours de l'évolution du myélome puisqu'on l'observe dans environ 70% des cas. Deux de nos malades présentaient à l'entrée une protéinurie ayant dans un cas un caractère thermo-soluble. Cette protéinurie allait de pair avec une discrète élévation de l'urée sanguine.

BOUSSER, VERNANT et POISSON (6) ont défini cette atteinte rénale comme étant une néphrite azotémique, subaiguë ne s'accompagnant pas obligatoirement de protéinurie.

Il existerait autant de cas de protéinurie, ayant un caractère thermo-soluble ou non, sans lésion rénale concomitante que de cas de néphrite azotémique sans protéinurie. Bien que d'évolution très variable, cette néphropathie évolue souvent à bas bruit et reste longtemps latente.

Cependant, les signes d'atteinte rénale peuvent venir révéler un myélome latent. On estime généralement la fréquence des cas de myélome ainsi révélés, alors même qu'il n'y a pas encore de douleurs osseuses, entre 5 et 10% des cas. Les signes d'atteinte rénale ont constitué le symptôme initial dans 6 cas des 116 cas de LEBON et coll. (20) dans 10% des cas de LEBOUX (21).

Les manifestations rénales peuvent en effet être placées au premier plan de la scène clinique, les signes osseux et en particulier les douleurs faisant défaut ou étant peu marqués. D'après BOUSSER, les myélomes où les signes d'atteinte rénale apparaissent comme la manifestation clinique essentielle seraient souvent indolores.

Certains malades viennent consulter pour des troubles divers et peu significatifs : asthénie, amaigrissement, troubles digestifs, œdèmes, oligurie.... C'est l'interrogatoire et l'examen général complet qui pourront faire découvrir l'atteinte rénale.

D'autres fois, la néphropathie peut se démasquer brutalement et c'est à l'occasion d'une complication que l'on est appelé à voir pour la première fois ces cas de myélome jusque-là parfaitement latents. Les complications peuvent être une anurie aiguë d'installation rapide (cas de WARTER et coll.) (30) ou déclenchée par une urographie intra-veineuse (cas de FUNCE-BRENTANO (14) chez un malade protéinurique depuis 2 à 3 ans) ou encore un syndrome d'urémie (cas de LAYANI et coll. (18)).

Plus intéressants encore sont les cas où les signes rénaux précèdent, parfois de plusieurs années, les autres manifestations de la maladie de KAHLER. MARCHAL et DUHAMEL (25) ont eu l'occasion de suivre un malade qui depuis quatre ans présentait tous les symptômes d'une glomérulo-néphrite chronique sans œdèmes mais avec hypertension artérielle, albuminurie, galop et lésions du fond d'oeil. L'installation d'un syndrome douloureux osseux permit de faire le diagnostic de maladie de Kahler grâce aux examens complémentaires.

CLAISSE, BONDUELLE et LAVERGNE (7) à propos de dix observation de myélomes remarquent que trois fois les signes rénaux ont précédé les signes osseux.

Ailleurs et plus souvent c'est une protéinurie absolument isolée, sans aucun autre signe d'atteinte rénale qui précèdera le début apparent de la maladie. Cette protéinurie est fréquemment découverte à la suite

d'un examen systématique des urines et l'attention n'est nullement attirée vers la possibilité d'un myélome. Ce n'est que des mois ou des années plus tard que l'apparition de signes d'atteinte osseuse fait évoquer le diagnostic.

Les publications rapportant des cas semblables de précession à long terme d'une protéinurie sur les signes osseux de la maladie de KAHLER se multiplient.

Pour LEGRAIN(10) la fréquence du dépistage du myélome par la découverte d'une albuminurie est considérable.

CROSNIER (10) écrit que "le grand nombre de plasmocytomes découverts dans une consultation de néphrologie provient du fait que, devant tout sujet âgé, chez qui existe une protéinurie inexpliquée surtout lorsqu'elle s'accompagne d'une anémie, nous pensons systématiquement à la possibilité d'une maladie de Kahler et nous cherchons à en faire la preuve".

WARTER, METAIS et MANTZ (30) rapportent deux observations où la protéinurie a précédé de plusieurs mois dans l'une, de quatre ans au moins dans l'autre les premières manifestations osseuses.

Chez deux malades de FUNCK-BRENTANO (14) la protéinurie s'est ainsi maintenue isolée pendant deux ou trois ans sans que le diagnostic puisse être précisé.

Dans une observation de WEISSENBACH et coll. un tassement vertébral a révélé la maladie trois ans après l'installation d'une protéinurie isolée.

THIERS et REVOL, FAUVERT et MALLARME rapportent des cas semblables susceptibles d'entraîner des erreurs de diagnostic. Deux malades de FAUVERT et MALLARME avaient ainsi suivi des cures à Evian et à Saint Nectaire pour leur protéinurie avant d'entrer dans leur Service.

Tous ces auteurs insistent sur la nécessité, devant toute protéinurie isolée inexpliquée et a fortiori si elle est massive, d'essayer d'en déterminer la cause et pour cela de mettre en oeuvre certains examens complémentaires et en particulier l'électrophorèse des urines. En effet, la recherche d'une paraprotéine urinaire suivant la méthode de BENCE-JONES, coagulation à 56° et redissolution à 100° des protéines urinaires donne des résultats très inconstants.

L'étude électrophorétique des protéines urinaires offre de grands avantages. FAUVERT et HARTMANN ont décelé constamment dans les urines de malades atteints de maladie de KAHLER, la protéinurie myélomateuse. La mobilité des protéines de BENCE-JONES a lieu dans la zone des beta ou gamma globulines. Ces paraprotéines de migration bête ou gamma peuvent constituer la totalité des protéines urinaires ou une partie seulement de celles-ci à côté d'autres protéines présentes en quantité minime, albumine, alpha 1, alpha 2, bête-globulines.

On voit combien les signes rénaux du myélome multiple sont appelés à tenir une place de plus en plus importante dans le dépistage précoce de la maladie. Toute protéinurie quelque peu importante doit faire envisager non seulement le diagnostic de néphrose ou d'amylose mais aussi celui de maladie de KAHLER, même en dehors de tout signe osseux, et faire demander une électrophorèse des urines.

Les manifestations hématologiques ont pour mérite d'attirer l'attention sur l'existence possible d'une hémopathie en évolution. L'anémie est très fréquente et ses manifestations cliniques telles la pâleur, la dyspnée, l'asthénie peuvent amener certains malades à consulter. Chez 3 de nos malades le chiffre des globules rouges est au premier examen aux alentours de 2.500.000 G.R. Ailleurs on est en présence d'un purpura d'une épistaxis, d'hémorragies digestives ou génitales (cas n°4). Ces hémorragies liées à la dysglobulinémie sont rarement inquiétantes par elles-mêmes, dans le myélome. Dans certains cas au contraire, elles surviennent brutalement dans un tableau de leucémie aigüe avec atteinte très marquée de l'état général, fièvre élevée, signes d'anémie intense, adénopathies multiples, hépatosplénomégalie. Dans ces cas de leucémie à plasmocytes, les signes habituels de la maladie de KAHLER et en particulier les signes osseux seraient souvent très peu marqués.

Une complication assez particulière peut venir par ses manifestations cliniques révéler un myélome latent. Il s'agit de l'amylose qui dans la maladie de KAHLER présente les caractères de l'amylose primitive systématisée, type LUBARSCH (D'après APITZ l'amylose primitive ne serait due qu'au seul myélome). Dans l'amylose primitive on observe une intégrité relative du foie et de la rate mais une atteinte de certains viscères habituellement non touchés dans l'amylose secondaire à une suppuration : appareil digestif, gonades, myocarde, muscles striés.... Les articulations sont très souvent touchées et de ce fait les tableaux pseudo-rhumatismaux sont ainsi réalisés. COSTE et DELBARRE (8) attirent l'attention sur les myélomes amylogènes où l'association d'une macroglossie, d'une ecchymose palpébrale et d'une modification particulière des extrémités donne au malade un aspect évocateur.

L'infiltration plasmocytaire étant générale, toutes les localisations initiales sont possibles. Citons les localisations digestives, glandulaires, cutanées (un prurit isolé avec lésions érythémateuses ouvre la scène clinique chez un malade de MALLARME et FAUVERT (23), les atteintes spléniques, ganglionnaires. MULLER et BERTHOUSSE (28) ont insisté sur la localisation pulmonaire assez fréquente du processus myélomateux, associé ou non à une complication infectieuse banale ou tuberculeuse. C'est ainsi que des bronchites diffuses, des congestions pulmonaires, des broncho-pneumonies traitantes ou à répétition peuvent inaugurer la maladie. (Un de nos malades présentait le jour de son admission dans le Service des râles sous-crépitaux disséminés dans les deux champs pulmonaires).

D'autres fois, c'est uniquement une altération de l'état général plus ou moins rapide avec amaigrissement, asthénie et anémie progressive qui peut être révélatrice (Notre malade de 82 ans présentait un état de ca-

chexie avec somnolence à son entrée).

En conclusion, les manifestations cliniques initiales de la maladie de KAHLER sont multiples et souvent déroutantes. Elle peut en effet, revêtir les masques les plus trompeurs et se présenter par exemple sous l'apparence d'une polyarthrite chronique, d'une pneumopathie trainante ou d'une anémie.

Cependant les signes osseux et en particulier les douleurs localisées, les manifestations hématologiques (les hémorragies, l'anémie surtout) les signes rénaux sont les signes initiaux les plus fréquents de la maladie. L'association de certains de ces signes est hautement évocatrice. C'est ainsi que les douleurs osseuses associées à une anémie, à des hémorragies ou à une protéinurie doivent être considérées comme très suspectes. De même l'association d'une protéinurie et d'une anémie intense doit faire envisager l'éventualité d'une maladie de KAHLER. Enfin, il faut pratiquer une électrophorèse des urines devant toute protéinurie inexpliquée car l'on sait qu'une protéinurie isolée peut évoluer pendant des années avant l'apparition des premières manifestations osseuses.

LA FORMOL GELIFICATION

Si la maladie de KAHLER n'est plus considérée comme une rareté et si son diagnostic en est fait de plus en plus précocement c'est parce que l'on a appris à en mieux connaître les manifestations cliniques initiales et à la suspecter dans les circonstances les plus diverses.

Bien que d'une grande richesse séméiologique le myélome multiple offre de nombreuses formes trompeuses et atypiques. Ce polymorphisme fait que le diagnostic reste bien souvent difficile et qu'il devra s'appuyer sur différents examens complémentaires.

Or il est bien évident que si l'on doit songer systématiquement à la maladie de KAHLER devant le moindre signe alarmant, il n'est cependant pas toujours possible de mettre en oeuvre la batterie des examens paracliniques qui étayeront le diagnostic : radiographies du squelette, évaluation du taux de la protidémie, électrophorèse sérique et urinaire, voire même immunoélectrophorèse, enfin médullogramme qui apportera la preuve formelle du diagnostic. Le médecin praticien en effet, n'a pas toujours à sa disposition un laboratoire suffisamment équipé pour demander ces examens, surtout il n'est pas en droit d'imposer au malade des dépenses souvent importantes sans avoir une forte présomption du diagnostic.

Cette présomption pourra lui être fournie par la formol-gel réaction qui offre un intérêt considérable. D'une technique idéalement simple, pouvant être pratiquée au lit du malade cette réaction apporte quand elle est positive sinon la preuve, du moins suffisamment de certitude pour permettre aux examens biologiques complexes d'être mis en oeuvre.

GATE et PAPACOSTAS(15) découvrirent fortuitement la réaction au formol-gel en 1920 en pratiquant les réactions de BORDET-WASSERMANN. Leur glacière s'étant arrêtée de fonctionner ils ajoutèrent aux sérums à examiner quelques gouttes de formol pour pouvoir les conserver. Ils constatèrent alors avec surprise que certains de ces sérums s'étaient pris en gelée et qu'une réaction de BORDET-WASSERMANN positive correspondait le plus souvent avec la gélification.

Ces auteurs crurent avoir découvert une nouvelle réaction de la syphilis et ils firent une publication en ce sens à la Société de Biologie.

En 1921, NAPLER dans une publication faite aux Indes précise que la formol-gélification est positive dans le myélome multiple et dans certaines maladies parasitaires, en particulier dans le Kala-Azar.

En 1928 PERLZWEIG et collaborateurs constatent à leur tour que la réaction est positive dans la maladie de KAHLER.

BING (5) et DE WRIES en 1937 consacrent une importante étude à la formol-gel réaction. Ils la trouvent constamment positive dans le myélome.

Par ailleurs WALDENSTROM effectuant la réaction en 1948 sur le sérum d'un malade atteint de macro-globulinémie constate une réaction très positive.

Technique de la réaction

La formol gélification est d'exécution extrêmement facile. C'est cette facilité qui constitue l'intérêt majeur de la réaction. Elle peut être pratiquée dans toutes les circonstances et le médecin isolé, loin de tout laboratoire, pourra l'effectuer grâce à une simple prise de sang.

Il suffit en effet d'ajouter à un cm³ du sérum du malade 2 gouttes du formol du commerce à 40% préalablement neutralisé avec de la soude caustique. On agite l'éprouvette qu'on laisse à la température de la pièce.

La lecture est également très simple. L'addition de formol à un sérum normal n'apporte aucune modification. En cas de réaction positive, le sérum se prend en gel et s'opacifie. Il est dès lors possible de renverser complètement le tube sans qu'il puisse s'échapper une goutte de sérum.

De technique et d'interprétation faciles, la formol-gélification offre un autre avantage. En cas de myélome multiple elle donne une réponse très rapide dans la majorité des cas. La prise en gelée du sérum commence quelques secondes ou minutes après l'addition des deux gouttes de formol.

La formol-gel-réaction dans nos cas de myélome et en dehors du myélome.

En effet, dans les trois cas de myélome où nous avons effectué la réaction, nous avons observé la prise en gel très rapide du sérum. Le fait que la réaction soit positive nous a engagé à continuer les investigations qui ont affirmé le diagnostic de maladie de KAHLER (médullogramme, électrophorèse, radiographies de tout le squelette).

Cependant, nous avons poursuivi l'étude de la formol gélification en dehors du myélome, en pratiquant cette réaction de façon quasi-systéma-

tique pendant un certain temps : la prise en gelée du sérum en présence de formol est apparue dans un cas de polyarthrite chronique évolutive et 7 fois sur 10 cas de cirrhose alcoolique. Par contre dans tous les autres cas où nous l'avons faite et principalement dans les affections malignes, la tuberculose, la syphilis la réaction est restée négative. La réaction est donc positive dans nombre de cirrhoses. Dans les 7 cas où elle fut trouvée positive, il s'agissait de cirrhoses évidentes s'accompagnant d'œdèmes, d'ascite, d'oligurie marquée ou d'hémorragies. Les cirrhoses à formol-gel réaction négative étaient les 2 premières des cirrhoses au tout début, la troisième au contraire au stade de précoma hépatique.

Nous avons essayé de comparer la formol-gélification aux épreuves fonctionnelles hépatiques habituelles (MAC LAGAN, GROS, HANGER) et il nous est apparu qu'aucun parallélisme strict ne pouvait être établi (cf. tableau).

En effet, dans les affections autres que les cirrhoses, où la gélification du sérum s'est produite, polyarthrite chronique évolutive, myélome, aucune perturbation des tests de floculation n'a été notée. Tout au plus peut-on dire que l'apparition d'une formol gélification positive au cours d'une cirrhose semble être de fâcheux pronostic car cette gélification s'accompagne dans ce cas d'épreuves hépatiques très perturbées.

Par ailleurs, si l'on tente d'établir une correspondance entre la vitesse de sédimentation et les cas où la formol-gel réaction est positive on s'aperçoit, si l'on veut se rapporter au tableau ci-joint, que l'accélération de la vitesse de sédimentation est sensiblement proportionnelle à la rapidité de la prise en gelée du sérum sous l'effet du formol. Ainsi une vitesse de sédimentation à 165 à la première heure (cas n°II) correspond à une gélification quasi-instantanée du sérum, tandis qu'une gélification qui n'apparaît qu'au bout de 24 heures comme c'est le cas dans la plupart de nos cirrhoses à réaction positive, s'accompagne d'une accélération beaucoup plus modérée (20-50 à la première heure). Il est à noter également, que dans le cas n°7 du tableau qui concerne une cirrhose très évoluée, en précoma, à formol-gel réaction paradoxalement négative, la vitesse de sédimentation est sensiblement normale.

Mais vitesse de sédimentation et formol-gel réaction ne sont pas superposables car si la gélification du sérum s'accompagne d'une accélération de la vitesse de sédimentation l'inverse n'est pas vrai dans tous les cas. Dans nombre d'affections, en effet, comportant une vitesse de sédimentation très accélérée, la formol-gel réaction reste négative (exemple du cas n°13 du tableau). La formol-gélification est en effet plus spécifique que la vitesse de sédimentation.

Cependant, s'il est vrai que la formol-gel réaction est beaucoup plus spécifique, elle est loin d'être une réaction pathognomonique de la maladie de KAHLER et nous venons d'en voir quelques exemples. Il faut toutefois faire dès à présent, pour le diagnostic différentiel, une remarque importante : la gélification lorsqu'elle se produit dans des affections autres que le myélome n'apparaît que tardivement, 24 heures le plus souvent après l'addition de formol au sérum au lieu de quelques minutes comme dans le myélome multiple.

TABLEAU COMPARATIF ENTRE LA FORMAL-GEL REACTION, LES TESTS DE FLOCCULATION,
LA VITESSE DE SEDIMENTATION ET L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

Diagnostic	Protidémie	Albumine	Gamma globulines	Mac LAGAN	GROS HANGER	FORMOL-GEL	V. S.
	(g/l)	(g/l)	(g/l)	(en unités)	(en cm3)	Réaction	
I cirrhose	65	29	18 (27%)	4	1,8	+	-
2 cirrhose	78	35	20 (25%)	4	1,8	+	-
3 cirrhose	68	19	31 (45%)	9	0,6	+++	+
4 cirrhose	65	18	33 (50%)	21	0,6	+++	+
5 cirrhose	63	24	28 (44%)	8	1,2	+++	+
6 cirrhose	55	21	19 (34%)	4	1,2	++	+
7 cirrhose	67	22	29 (43%)	12	0,9	+++	-
8 cirrhose	66	22	28 (42%)	4	1,4	+	+
9 cirrhose	57	15	23 (40%)	9	1,2	+++	+
10 cirrhose	69	13	35 (50%)	6	1,4	+++	+
11 myélome	113	13	94 (83%) bêta et gamma	1	2,2	-	+++
12 P.C.E.	75	26	28 (37%)	3	2,1	-	++
13 cancer pleural	73	25	20 (27%)	1	2	-	-

Nous allons maintenant étudier la dysprotéïnémie qui est à l'origine de la gélification du sérum. Cette dysprotéïnémie est retrouvée dans des affections très dissemblables à un degré variable.

Troubles humoraux à l'origine de la gélification du sérum

Une formol gélification positive traduit en effet un déséquilibre protidique profond du sérum.

En 1937, BING et de WRIES démontrent que la prise en gel du sérum est liée à une augmentation du taux des globulines sériques. Pour GUTHRIE et WISE les sérums dont le taux de globulines est supérieur à 40 grammes pour 1.000 prennent en gel avec le formol en 24 heures. Par la suite VERSHURE précise en 1946 à l'aide de l'électrophorèse que sur 21 sérums hyperglobulinémiques seuls ceux qui contiennent plus de 26 grammes par litre de gamma-globulines réagissent avec le formol et donnent un gel.

MILHAUD (26) en 1953 dans sa thèse, montre grâce à l'électrophorèse et à la méthode de COHN que les fractions protidiques qui sont à l'origine d'une réaction positive sont le fibrinogène et les gamma-globulines. Ces dernières étant seules à intervenir dans le sérum sont donc responsables de la gélification du sérum en présence de formol, quand elles dépassent un certain taux. Si par ailleurs il s'associe à l'hypergamma globulinémie une hypoalbuminémie franche, la gélification du sérum se fera encore plus rapidement, l'albumine exerçant par son effet colloïdo-protecteur une action inhibitrice sur la réaction. Pour MILHAUD la positivité de la réaction à froid s'observe quand le taux des gamma-globulines est augmenté d'environ 30 à 40%.

D'après le tableau n°I on voit que la gélification du sérum va de pair avec l'hypergamma-globulinémie. La gélification n'apparaît pas cependant quand l'élévation du taux des gamma-globulines n'est que modérée (cas n°1 et n°2). Par contre dans tous les cas s'accompagnant d'une hypergamma-globulinémie franche (de 34 à 83% de la protidémie), sauf un, la gélification a lieu.

La formol-gel réaction présente l'avantage sur la vitesse de sédimentation de n'être due qu'à la seule augmentation du taux des gamma-globulines (ce qui explique la plus grande spécificité de la formol gélification et la non concordance entre ces deux réactions). Plus l'augmentation de cette fraction protidique sérique sera importante, plus rapide sera la gélification du sérum sous l'effet du formol.

C'est pourquoi on observe une gélification quasi instantanée dans le myélome multiple qui comporte dans la grande majorité des cas une hypergamma-globulinémie considérable. Mais c'est pourquoi aussi on doit s'attendre à pouvoir observer une réaction positive dans toutes les affections qui s'accompagnent d'une augmentation plus ou moins franche du taux des gamma-globulines : affections sollicitant de manière intense ou durable le système réticulo-endothélial et entraînant de ce fait une hyperplasie du système réticulaire :

- certaines parasitoses telles la malaria, la maladie du sommeil, les bilharzioses, les leishmanioses et en particulier le kala-azar

- les suppurations chroniques, les scléroses en évolution, les splénomégalias inflammatoires, certaines affections malignes- Ainsi on peut citer :

- la maladie de NICOLAS-FABRE - (GATMAN et WISE)

- la maladie de LIBMAN-SACKS

- la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

- l'endocardite lente (KURTEN, DONZELOT)

- la syphilis tertiaire (GATE et PAPACOSTAS)

- la tuberculose pulmonaire

- les leucémies, la maladie de HODGKIN...

- la polyarthrite chronique évolutive

- surtout les affections hépatiques et en particulier les cirrhoses où jouent à la fois l'hypergamma-globulinémie et l'hypoalbuminémie. Ces troubles humoraux expliquent la gélification presque constante que nous avons observé au cours des cirrhoses évoluées. (Dans ces observations le taux des gamma-globulines dépasse presque toujours le taux de l'albumine) (cf. tableau I).

Ainsi l'hypergamma-globulinémie est à l'origine de la gélification du sérum sous l'effet du formol et c'est cette dysprotéinémie qui unit les diverses affections pouvant s'accompagner d'une réaction positive.

Valeur de la réaction et fréquence de la gélification du sérum au cours du myélome

MILHAUD et PFISTER constatent en 1949 que si l'on n'envisage què les cas où la prise en masse du sérum est très rapide, la positivité de la réaction est très rare.

DELBARRE (II) dans sa thèse consacrée au myélome multiple écrit : "Devant une formol-gel réaction positive on peut pratiquement affirmer l'existence d'un processus myélomateux". Cet auteur ajoute toutefois que la réaction doit être évidente à savoir "gélification et opacification dans les minutes qui suivent".

Exceptionnelles sont en effet les affections qui présentent une élévation suffisante du taux des gamma-globulines pour permettre la prise

en gelée immédiate ou presque du sérum. Ainsi, sous nos climats, une réaction positive quasi-instantanée traduit la présence de gamma-globulines en grand excès dans le sérum et permet de porter le diagnostic de maladie de KAHLER.

Cependant, les réactions qui ne se positivent que tardivement des heures après l'addition de formol ne doivent pas faire écarter systématiquement le diagnostic de myélome. Certes il faut alors discuter toutes les affections qui, entraînant une hyperplasie réticulaire, s'accompagnent d'une élévation du taux des gamma-globulines et de ce fait sont capables de donner une gélification du sérum sous l'effet du formol.

En fait, le plus souvent, l'erreur n'est guère possible tant ces affections, pour la plupart, sont différentes du myélome multiple.

Il est des cas, en effet, où l'élévation du taux des gamma-globulines dans la maladie de KAHLER n'est que modérée. La gélification du sérum sera donc plus lente à apparaître. Par ailleurs, les gamma-globulines élaborées au niveau des plasmocytes malins sont bien souvent de nature particulière : absence de certains groupements antigéniques par synthèse protéique incomplète ou bien, au contraire, apparition de groupements antigéniques pathologiques. On conçoit que, dans ces conditions, ces gamma-globulines anormales perdent certains de leurs caractères physico-chimiques et que la gélification du sérum demande quelquefois plus de temps pour s'établir.

L'élévation du taux des gamma-globulines s'observant dans la grande majorité des cas de myélome multiple la formol-gel-réaction sera donc habituellement positive.

Sur 36 cas de myélome, BING observe une réaction constamment positive. DELBARRE (II) trouve une réaction très positive 12 fois sur 18 cas et n'observe jamais de réaction négative en cas d'hypergamma-globulinémie. Dans nos 4 observations personnelles, la formol-gel-réaction fut pratiquée 3 fois. Les 3 fois la gélification du sérum eut lieu très rapidement.

La formol-gel réaction peut, en outre, être trouvée positive en cas de "bêta-myélome". DELBARRE (II) en rapporte un cas. Un malade de MILHAUD (26) présentait une protidémie à 93 grammes par litre. A l'électrophorèse 72 grammes migraient comme des bêta-globulines. La gélification du sérum eut lieu cependant en 24 heures bien que le taux des gamma-globulines n'était que de 2,7 grammes par litre. Nous avons pu constater chez une de nos malades une gélification quasi instantanée alors que les alpha-2 et bêta-globulines représentaient 57,6% des protéines et les gamma-globulines seulement 12%.

En fait les protéines myélomateuses qui migrent à l'électrophorèse comme des bêta-globulines ou dans une zone intermédiaire aux bêta et aux gamma-globulines sont bien souvent des gamma-globulines comme l'a montré l'immuno-électrophorèse.

En effet, l'analyse immuno-électrophorétique de GRABAR et WILLIAMS (qui associe sur un même disque de gélose la séparation par l'électrophorèse des antigènes et la précipitation de ceux-ci par les anticorps d'un

immun sérum antiprotéines sériques humaines) a permis de redresser certaines erreurs de l'électrophorèse en révélant que les alpha-myélomes n'existent pas et "en soulignant la très grande fréquence des gamma-myélomes assez souvent confondus avec les bêta-myélomes"(MARCHAL et DUHAMEL) (25).

La formol-gel-réaction permettra donc de reconnaître la très grande majorité des myélomes. Seuls lui échapperont certains cas de bêta-myélomes qui restent indiscutables et les cas où aucune anomalie protidique ne peut être décelée même à l'électrophorèse. Pour FAUVERT et collaborateurs(13), en effet, l'électrophorèse au cours du myélome est normale dans environ 10% des cas. Ainsi, s'il est vrai que la formol-gel réaction n'apporte pas toujours les fortes présomptions recherchées, l'électrophorèse elle-même ne permet pas de conclure dans tous les cas.

COSTE, DELBARRE et LAPRESLE (9) soulignent l'intérêt considérable de la réaction et la considèrent quand elle est positive comme un argument très important en faveur du diagnostic de maladie de KAHLER. Ils rapportent le cas d'un malade qui leur avait été adressé avec le diagnostic de maladie de KUMMEL-VERNEUIL. Après quelques semaines et alors qu'aucun diagnostic précis n'avait été posé, ces auteurs effectuant des recherches sur la formol-gel réaction pratiquèrent cette réaction à titre systématique chez ce malade. La réaction fut alors trouvée très positive. Convaincus de la grande valeur de cette réaction, COSTE, DELBARRE et LAPRESLE portèrent aussitôt le diagnostic de maladie de KAHLER. Mais les ponctions sternales pratiquées à plusieurs reprises se révélèrent constamment négatives.

Cependant le diagnostic de maladie de KAHLER ne fut pas écarté pour autant et la biopsie d'une apophyse épineuse vint enfin apporter la preuve formelle du diagnostic.

En conclusion, la formol-gel réaction a été très positive dans les trois cas de myélome multiple où nous l'avons pratiquée. Cependant nous avons pu observer une réaction positive dans des affections autres que le myélome et en particulier dans les cirrhoses. Nous n'avons pas trouvé d'analogies entre les tests de floculation et la formol-gélification. La vitesse de sédimentation est d'autant plus accélérée que la gélification du sérum se fait plus rapidement; mais ces deux épreuves ne sont pas superposables. La formol-gélification ne dépend en effet que de la seule hypergamma-globulinémie, dysprotéinémie que l'on retrouve dans toutes les affections pouvant s'accompagner d'une formol-gélification positive. La rapidité de la gélification est très importante à considérer pour éviter les causes d'erreur. Dans le myélome multiple elle a lieu dans les minutes qui suivent l'addition de formol au sérum.

Par ailleurs les cas de myélome où la formol-gélification reste négative sont assez rares. Dans ces cas la protéinémie est normale ou bien la dysprotéinémie porte sur les bêta-globulines.

OBSERVATIONS

Cas n°I - Madame G.....Marie-Louise 63 ans

Entre dans le Service le 26.9.1955 avec le diagnostic de sciatique bilatérale. Pas d'antécédents notables sinon une hypertension artérielle découverte 4 ans auparavant.

La malade dit avoir ressenti, un mois environ avant son entrée, après un effort important, une violente douleur lombaire. La douleur est telle que Madame G.... a dû rapidement cesser toute activité.

A son admission elle présente des douleurs spontanées, vives au niveau des deux régions fessières, sans irradiation dans les membres inférieurs.

Examen - Signe de Lasègue bilatéral

- Marche difficile, hésitante, douloureuse. La malade ne peut se pencher en avant
- Réflexes achilléens abolis bilatéralement
- les cutanés plantaires sont normaux
- pas de troubles de la sensibilité objective
- pas d'amyotrophie
- pas de troubles sphinctériens

Par ailleurs l'examen clinique est entièrement négatif mis à part une hypertension artérielle modérée.

Examens complémentaires

- Les radiographies du rachis dorso-lombaire, face et profil montrent une ostéoporose étendue de toute la colonne vertébrale et un aplatissement des deux dernières vertèbres lombaires
- La numération-formule sanguine ainsi que l'urée sanguine sont sensiblement normales
- Les phosphatases alcalines sont à II U.B, la calcémie à 99 mg
- Ni sucre, ni albumine dans les urines - culot urinaire normal.

Devant l'ostéoporose marquée et l'aplatissement des deux dernières vertèbres lombaires on demande un médullogramme et une électrophorèse sérique.

- La ponction sternale montre la présence de 41% de plasmocytes ou cellules plasmocyto-endothéliales
- La protidémie est à 110 g/litre dont 72 gr. de globulines

On note une très forte augmentation des bêta-globulines.

Ces différents résultats permettent de porter le diagnostic de myélome multiple des os. Des radiographies du crâne et des membres sont alors effectuées. Les radiographies du crâne montrent une image en mie de pain au niveau de la selle turcique et de la table interne. Les radiographies des membres sont normales.

La malade est transférée après un mois dans un service spécialisé.

En résumé, il s'agit d'une malade âgée de 63 ans adressée pour sciatique bilatérale avec abolition des réflexes achilléens. Les radiographies dorso-lombaires montrent une ostéoporose étendue vertébrale et un aplatissement des deux dernières vertèbres lombaires. Ces images font demander le médullogramme et la protidémie qui font porter le diagnostic de maladie de KAHLER

	G.... Marie-Louise	B.... SAID	L.... Marthe	F.... Louise
AGE	63 ans	49 ans	82 ans	54 ans
SIGNES INITIAUX	-Sciaticque bilatérale -Abolition des réflexes achilléens	-Douleurs lombaires et thoraciques -Altération de l'état général	- Cachexie avec anorexie - Ostéoporose vertébrale	- Douleurs lombaires - Métrorragies
RADIOGRAPHIES DE LA REGION DOLÉNEUSE	-Ostéoporose ++ du rachis -Aplatissement de L ₄ - L ₅	-Aplatissement des corps vertébraux D _{II} et D ₁₂	-Ostéoporose du rachis +++ -vertèbres aplaties -Lacunes	- Ostéoporose du rachis +++ - Aplatissement plusieurs vertèbres
MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES -Hémogramme -V.S	Normal	-Anémie (2.600.000 G.R.) I51 - I53 - I56	- Anémie (2.300.000 G.R.) I20 - I46 - I52	- Anémie (2.300.000 G.R.) I60 - I63 - I65
MANIFESTATIONS RENALES -Protéinurie -Urée	Nulles	Nulles	- Protéinurie - Urée 0,60g./l.	-Protéinurie thermosoluble -Urée 0,76 g/l
F.G.R.		+	+	+
ELECTROPHORESE DES PROTEINES SÉRIQUES	II0 g/l dont 72 g. de bêta-glob.	92 g/l dont 68 g. de gamma-glob.	95 g/l dont 64 g. de gamma-glob.	II3 g/l dont 66 g alpha 2 et bêta glob.
MEDULLOGRAMME Pourcentage des cellules plasmocytoides	41%	53,5%	24%	80%

Cas n°2 - Monsieur B.... Saïd - 49 ans

- Entre dans le Service le 24.9.1957 pour douleur thoracique droite et lumbago
- pas d'antécédent pathologique connu
- ce malade, très difficile à interroger dit présenter des douleurs thoraciques et lombaires depuis 3 mois et un amaigrissement d'environ 10 kilogs.

A l'examen

- mauvais état général
- douleurs à la palpation des vertèbres dorsales basses et lombaires
- rigidité rachidienne
- râles humides aux deux bases pulmonaires mais surtout à droite
- l'examen clinique est par ailleurs normal.

Examens complémentaires

- les radiographies du rachis montrent un aplatissement du corps des IIème et I2ème vertèbres dorsales
- anémie importante à 2.600.000 hématies, isochrome
- vitesse de sédimentation très accélérée ; 151 à la Ière heure
- B.W. négatif
- urée sanguine normale
- phosphatases alcalines légèrement élevées : 7 U.B.
- calcémie : 115 mg.
- ni sucre ni albumine dans les urines ; culot urinaire normal.
- Devant les images rachidiennes et l'anémie importante on pratique une formol-gel-réaction qui est positive. Cette réaction positive nous engage à poursuivre plus avant nos investigations :
- les protides totaux sont à 91,9 g/l dont 68 de gamma globulines
- le médullogramme confirme le diagnostic de maladie de Kahler en révélant la présence de 53,5% de cellules plasmocytoides.
- Radios du squelette = au niveau des fémurs : nombreuses géodes.

Un traitement par analgésiques, lomidine et corticothérapie n'améliora que transitoirement le malade qui mourut peu de temps après à la suite d'une paraplégie brutale.

En conclusion, le malade âgé de 49 ans est entré dans le Service pour douleur thoracique et lumbago. Par ailleurs mauvais état général et anémie sévère. Les radiographies du rachis dorso-lombaire décèlent un aplatissement du corps des IIème et I2ème vertèbres dorsales. L'association de ces divers éléments, douleur lombaire, anémie, aplatissement des vertèbres nous fait pratiquer une formol-gel réaction qui est positive. Le diagnostic de myélome multiple est sanctionné ultérieurement par le dosage des protéines sériques et le médullogramme. La mort devait survenir quelques mois plus tard à la suite d'une paraplégie brutale.

Cas n°3 - Madame L.....

82 ans

Entre le 3.4.1958 dans le Service pour

- anémie
 - amaigrissement
 - vomissements
 - ostéoporose vertébrale
- a présenté plusieurs crises d'hémiplégie depuis 1940
Hypertendue habituelle
- A l'entrée dans le service la malade présente une somnolence continuelle qui rend l'interrogatoire impossible.

- A l'examen - malade cachectique, très amaigrie, pâle
- cyphose importante
 - l'examen général est normal sauf
 - une hypertension artérielle à 19/10
 - des troubles sphinctériens.

Examens complémentaires

- urée sanguine, 0,55 g/l - "Albuminurie franche".
- à l'hémogramme : anémie sévère à 2.300.000 G.R. isochrome.
- Radiographies du rachis
 - ostéoporose très marquée - Les vertèbres lombaires sont aplaties - les 10ème et 12ème vertèbres dorsales sont nettement collabées - quelques images lacunaires.

Cette anémie importante et l'ostéoporose rachidienne avec cyphose et aplatissement de certaines vertèbres dorsales nous font pratiquer une formol géification qui est positive.

- Dès lors d'autres examens complémentaires sont demandés :

- Vitesse de sédimentation = 120 à la première heure
- Electrophorèse = Protidémie 95 grammes/litre dont 64 g/l de gamma-globulines
- Médullogramme enfin 24 % de cellules plasmocytoides
- Des radiographies de tout le squelette sont effectuées
 - thorax: côtes très transparentes - on note plusieurs fractures à leur niveau
 - crâne : décalcification mouchetée
 - fémurs et ceinture pelvienne : très nombreuses géodes

Madame L..... sort le 12 juillet 1958, soit environ 3 mois après son entrée, sur la demande de sa famille. Elle avait reçu un traitement symptomatique.

En résumé, maladie intéressante par son âge (82 ans) qui est un phénomène particulier puisque le myélome serait d'observation très rare après l'âge de 75 ans. Entrée pour cachexie et ostéoporose vertébrale, la radiographie du rachis montre d'importantes lésions vertébrales et l'hémogramme une anémie sévère. Par ailleurs : protéinurie importante.

L'association des signes osseux, sanguins et rénaux fait évoquer le diagnostic de maladie de KAHLER et nous fait pratiquer une formol-gélification. La prise en gelée du sérum nous engage à demander les examens qui apporteront la preuve formelle du diagnostic : médullogramme, électrophorèse, radiographies de tout le squelette.

s n°4 - Mademoiselle F..... Louise 54 ans

- Entrée le 14.4.1959, présente :

- depuis environ un mois et demi des douleurs lombaires.
Ces douleurs sont apparues assez brutalement après un "faux mouvement". Elles confinent bientôt la malade au lit.
- depuis 3 semaines des métrorragies (la malade est ménopausée depuis 5 ans).

- A l'examen, malade fatiguée, amaigrie

- la marche est difficile, précautionneuse, car elle réveille de vives lombalgies
- la flexion en avant et les mouvements de rotation du tronc sont extrêmement douloureux
- on ne retrouve pas de point douloureux à la palpation -
scoliose lombaire prononcée
- le reste de l'examen, en particulier gynécologique et neurologique est normal.

Examens complémentaires

- On demande, devant ce tableau clinique, des radiographies de la colonne dorso-lombaire, un hémogramme, une vitesse de sédimentation, une urée sanguine, sucre et albumine dans les urines.

- Les radiographies montrent une très grosse décalcification de toute la colonne lombaire,

un aplatissement de plusieurs vertèbres lombaires, de volumineux ostéophytes, des pincements latéraux. Enfin importante scoliose à convexité droite avec torsion.

- Anémie importante : 2.300.000 hématies - Neutropénie à 35%
anémie isochrome.
- Vitesse de sédimentation : 158 à la 1ère heure.
- Urée sanguine : 0,76 g/l
- "Albuminurie" nette - Protéinurie thermo-soluble.
- Culot urinaire : leucocytes en amas - cylindres granuleux.

L'association, là encore, de signes osseux, cliniques et radiologiques, sanguins (anémie et hémorragies), rénaux (protéinurie et élévation de l'urée sanguine) nous fait pratiquer aussitôt une formol-gélification : la formation du gel sous l'effet du formol est presque instantanée.

Par ailleurs, la réaction de Sia à l'eau distillée est négative.

Pour confirmer le diagnostic de myélome multiple on demande alors :

- électrophorèse sérique : 113 g/l dont 58% de alpha 2 et bêta-glob.
- électrophorèse urinaire: globulinurie presque pure (95%)
- Myélogramme : 80% de plasmocytes et cellules plasmocytoides
- Radiographie du crâne
aspect verrouillé de la voûte avec par endroits petites lacunes
tracées au compas
- Radiographie du thorax : pas de lésions costales.

Evolution - L'évolution fut émaillée d'une fracture spontanée de la clavicule droite. La malade mourut 3 mois après son entrée dans le Service après avoir présenté une violente douleur sternale.

En conclusion, Malade âgée de 54 ans. Hospitalisée pour rachialgies et métrorragies. On découvre d'importantes lésions des vertèbres lombaires sur les radiographies, une anémie, une atteinte rénale importante. Cette association fait pratiquer une formol-gélification. La gélification presque immédiate du sérum fait alors demander les examens complémentaires qui confirmeront le diagnostic.

CONCLUSIONS GENERALES

La Maladie de KAHLER est une affection relativement fréquente. En effet, dans un Service de Médecine Générale à nombre de lits limité à 80, il a été observé en environ 3 ans $\frac{1}{2}$ 4 cas de Myélome Multiple -(3 cas féminins pour un cas masculin). L'étude de ces cas a confirmé l'atteinte habituelle des sujets âgés. Nous avons même eu un cas record chez une malade âgée de 82 ans alors qu'il est généralement admis que l'affection ne frappe guère les sujets âgés de plus de 75 ans.

Ces cas de Myélome Multiple ont essentiellement débuté par des douleurs = une sciatique bilatérale dans un cas, des douleurs lombaires dans deux autres. Dans le 4ème cas = cachexie avec somnolence et ostéoporose vertébrale. Deux fois nos malades ont présenté des manifestations rénales notables. Nous insistons à ce propos sur l'importance considérable de l'électrophorèse des urines devant une protéinurie inexpiquée.

Dans les trois cas de Myélome où nous l'avons pratiquée, la formol-gel réaction de GATE et PAPACOSTAS, qui consiste simplement à ajouter deux gouttes de formol du commerce à un cm³ du sérum du malade, a été très positive et nous a engagé à continuer les investigations qui ont affirmé le diagnostic de Maladie de Kahler (électrophorèse sérique, radiographies de tout le squelette, médullogramme) - La formol-gel réaction nous paraît donc très intéressante ce qui confirme les indications données par COSTE et DELBARRE.

Mais nous avons poursuivi l'étude de la réaction en dehors du Myélome et l'avons trouvée positive dans un cas de polyarthrite chronique évolutive et 7 fois sur 10 cas de cirrhose. Nous avons esquissé une comparaison de la formol-gel réaction avec les tests de floculation hépatiques et avec la vitesse de sédimentation. Ces diverses épreuves ne sont pas strictement superposables. En effet le trouble protidique fondamental à l'origine de la gélification du sérum et qu'on retrouve dans les différentes dysprotéinémies pouvant s'accompagner d'une formol-gel réaction positive est l'hypergammaglobulinémie.

Cependant, dans tous les cas où nous avons trouvé une réaction positive en dehors du Myélome, la gélification a été beaucoup plus lente à apparaître (24 h. au lieu de quelques minutes).

Par ailleurs, les cas de myélome à réaction négative sont assez rares (Myélome à protéinémie normale ou vrais "Béta-Myélomes").

En conclusion, la formol-gel réaction par sa technique extrêmement simple, son interprétation facile, la rapidité de sa réponse offre de multiples avantages. Nous pensons qu'il ne faut pas abandonner cette réaction qui, pour le Médecin praticien, nous apparaît d'une utilité considérable. Si le diagnostic de Myélome a été fait assez fréquemment dans le Service c'est grâce à cette réaction qui ne mérite pas l'oubli dans lequel les articles de vulgarisation récents la mettent.

B I B L I O G R A P H I E

- I - ADAMS, W.S ALLING, E.L., LAWRENCE, J.S.
Multiple Myeloma - TtS Clinical and laboratory diagnosis
with emphasis on electrophoretic abnormalities
A.J. Med. 1949 - n°6 141-161.
- 2 - BADIN, J et OTTOLENGHI -PRETI, G. Le Sang n°7 1950.
- 3 - BAYRD (E.D) et HECK (F.J)
Multiple Myeloma - A Review of 83 proved cases
J.A.M.A. 1947 133 147-157.
- 4 - BERNARD, J. Maladies du sang Flammarion
- 5 - BING Acta-Med - Scand 1940 103,547.
- 6 - BOUSSEIER, J. et VERNANT P. - Les Néphropathies du Myélome Multiple
Le Sang 21, 50 1950.
- 7 - CLAISSE, R., BONDUELLE, M. , LAVERGNE, Ch.
Myélome Multiple des os, leur polymorphisme
(à propos de 10 observations)
Sem. Hôp. PARIS - 25 - p.249-256 1949.
- 8 - COSTE, F., DELBARRE, F., BASSET, F., TABARY, J.C.
Maladie de KAHLER atypique avec manifestations glosso-
digeto palpebrales (amylose type Lubarch)
Sem. Hôp. PARIS PARIS - 20 - p. 1257-1264 1957.
- 9 - COSTE, F., DELBARRE, F., LAPRESLE
A propos du diagnostic clinique et radiologique de la
Maladie de KAHLER
Bull. et Mém. Soc.Méd. des Hôp. - 1948 (19 mai).
- 10 - CROSNIER, J., FUNCK-BRENTANO, J-L, LEGRAIN, M., MILLIEZ, P. et SIGUIER, Fred
Examen clinique d'un albuminurique
Presse Médicale 1959 - 67 - n°30 - p.1247-1249.
- II - DELB ARRE, F.
Le Myélome Multiple ou Maladie de KAHLER
Thèse PARIS 1951.
- 12 - DI GUGLIELMO, R.
Plasmocitomi (Abruzzini Editore Roma 1955).

- I3 - FAUVERT, R. HARTMANN, L., MALLARME, J., et BOIVIN, P.
Renseignements fournis par l'étude quantitative et qualitative
des protéines sériques au cours de 85 cas de Maladie de KAHLER.
Revue du Praticien - 1^{er} juin 1959 - p. I749-I762.
- I4 - FUNCK-BRENTANO J.L. Le rein myélomateux
Revue du praticien 1er juin 1959 p. I765-I774.
- I5 - GATE et PAPACOSTAS - Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques :
formol-gélification - C.R. Soc.Biol. 1920, 83, I432.
- I6 - HEISER, S. et SCHWARTZMANN J.J.
Variations in the roentgen appearance of the skeleton system
in myeloma
Radiology 1952, 58 p.I78 - I91.
- I7 - KAHLER, O Prag. Med. Wschrift 1889 - I4 - 33
- I8 - LAYANI F. Aschenasy, A MAY, V. JOLLY P.
Un cas de myélome multiple révélé par un syndrome d'urémie.
Rev. Rhumat., I4 p. 359-367, 1947.
- I9 - LEBON J. MESSERSCHMITT J. et AMOUYAL J.
Fréquence du myélome multiple - P. Méd. 63 p. I640, 1955.
- 20 - LEBON J., MESSERSCHMITT J. et AMOUYAL J.
Manifestations cliniques initiales du myélome multiple
P. Méd. 64-587, 1956.
- 21 - LEBouc Etude clinique et biologique de la Maladie de KAHLER
Thèse Paris 1956.
- 22 - LIEVRE J.A. Les déminéralisations diffuses du squelette d'origine maligne.
Rev. du Prat. Tome 9 n°10, p.I093-II05, 1959.
- 23 - MALLARME J., FAUVERT R., HARTMANN L., ORCEL L.
Etude clinique et hématologique de la maladie de KAHLER.
Rev. du Prat. Tome 9, n°16, p.I721-I747, 1959
- 24 - MARCHAL G. et MALLET L.
Conceptions actuelles sur les myélomes multiples des os.
Le Sang 1950 - 21 p. I-28.
- 25 - MARCHAL G. et DUHAMEL G.
Pronostics d'ensemble et traitement des myélomes et des dyspro-
téinémies. Rev.du Prat. Tome 9 n°16,p.I777-I788, 1959.
- 26 - MILHAUD Le gel au formol
Thèse GENEVE 1953.
- 27 - MORIN P., LAFON J., GRAVELEAU J., COLONNA D., ACAR J., LAPANE D.
A propos de huit cas de maladie de KAHLER
Remarques thérapeutiques
Sem. Hôp. PARIS, 30 p. 3989 - 4002, 1954.

28 - MULLER B., et BERTHOUE M.

A propos de sept observations personnelles de maladie de KAHLER, observées en 2 ans. Préquence des complications pulmonaires dans les myélomes.

Journal Méd. LYON , 32, 1951.

29- VULPIAN (P. de)

Considérations sur les myélomes multiples

Presse Méd. 1951.

30 - WARTER J., METAIS P., MANTZ J.M.

Maladie de LAHLER et paraprotéinurie

Sem. Hôp. de Paris, 4 déc. 58, p. 2919.

3I- WEISSENBACH R.J. et LIEVRE J.A.

Sur la myélomatose décalcifiante diffuse.

Revue de Rhumatologie 1948, 15, p. 221-224.



20.10.1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

VU :
LE DOYEN

signé: Léon BINET

20.10.1959

V U
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
de l'ACADEMIE DE PARIS

signé: SARRAILH

